

PANSEMENT POUR PLAIES CHRONIQUES, NOTAMMENT ESCARRES, EN GEL DE CHITINE(A1 B1) PANSEMENT POUR PLAIES CHRONIQUES, NOTAMMENT ESCARRES, EN GEL DE CHITINE

Patent number: FR2736835
Publication date: 1997-01-24
Inventor: DOMARD ALAIN; GRANDMONTAGNE BERNARD;
KARIBIAN THIERRY; SPARACCA GUY; TOURNEBISE
HUBERT
Applicant: ABER TECHNOLOGIES (FR)
Classification:
- international: A61L15/28
- european: A61L15/28
Application number: FR19950008830 19950717
Priority number(s): FR19950008830 19950717

Also published as:



WO9703708 (A1)

Abstract of FR2736835

A dressing for protecting and healing lesions such as chronic wounds and particularly sloughs. The dressing consists of an acetylated chitosan or chitin gel with a degree of acetylation of at least 60 %. Advantageously, the amount of chitin or chitosan is preferably of 0.5-3.5 % based on the weight of the gel and its thickness is of 3-4 mm. The method for preparing said dressing comprises forming a hydroalcoholic chitosan solution containing approximately 10 g of chitosan per litre of an alcoholic medium containing 10-65 % alcohol, stirring into said chitosan solution a reacetylation solution of acetic anhydride in the same alcohol as that contained in the hydroalcoholic solution, pouring the resulting solution into a mould having the shape of the desired dressing, allowing the gel to set, removing excess solvent, and washing the gel thoroughly.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 736 835

②1 N° d'enregistrement national : 95 08830

⑤1 Int Cl⁶ : A 61 L 15/28

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.07.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 24.01.97 Bulletin 97/04.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ABER TECHNOLOGIES SOCIETE
ANONYME — FR.

⑦2 Inventeur(s) : DOMARD ALAIN, GRANDMONTAGNE
BERNARD, KARIBIAN THIERRY, SPARACCA GUY et
TOURNEBISE HUBERT.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : BEAU DE LOMENIE.

⑤4 PANSEMENT POUR PLAIES CHRONIQUES, NOTAMMENT ESCARRES, EN GEL DE CHITINE.

⑤7 Le pansement pour la protection et la cicatrisation de
lésions du type plaies chroniques, notamment d'escarres,
est constitué d'un gel de chitine ou de chitosane acétylé
avec un degré d'acétylation d'au moins 60%.

Avantageusement la proportion de chitine ou de chito-
sane en poids par rapport au gel est comprise entre 0,5 et
3,5%, de préférence et son épaisseur est de l'ordre de 3 à
4 mm.

Son procédé de préparation consiste:

- à réaliser une solution hydro-alcoolique de chitosane, à
raison d'environ 10 g de chitosane par litre d'un milieu al-
coolique contenant entre 10 et 65% d'alcool,
- à ajouter sous agitation à ladite solution de chitosane
une solution de réacétylation consistant dans de l'anhy-
dride acétique dans le même alcool que celui qui est
contenu dans la solution hydro-alcoolique,
- à verser la solution ainsi obtenue dans un moule ayant
la forme souhaitée pour le pansement et à laisser reposer
jusqu'à la prise en gel et l'élimination de l'excès de solvant,
- et à laver abondamment.

FR 2 736 835 - A1



PANSEMENT POUR PLAIES CHRONIQUES, NOTAMMENT
ESCARRES, EN GEL DE CHITINE

La présente invention concerne un pansement pour la protection et la cicatrisation de lésions du type plaies chroniques et notamment d'escarres.

5 Elle concerne également un procédé de préparation d'un tel pansement.

Les lésions du type plaies chroniques sont des lésions en profondeur qui touchent à la fois l'épiderme et le derme et qui sont généralement dues à une ischémie entraînant une nécrose plus ou moins localisée, due à l'interruption de l'irrigation sanguine. Parmi ce type de lésions , on note plus particulièrement les escarres qui sont des plaies
10 pouvant être très profondes et de grandes dimensions. Les escarres peuvent notamment se produire chez des patients alités, par écrasement localisé des vaisseaux. Le derme, n'étant plus irrigué , se nécrose jusqu'à élimination complète des tissus de l'intérieur vers l'extérieur ce qui crée des
15 cratères pouvant prendre de grandes proportions.

En dehors des escarres proprement dites , on fait rentrer également dans les lésions du type plaies chroniques les ulcères cutanés, les brûlures au premier et au deuxième degrés superficiels et profonds et troisième degré, les dermabrasions ainsi que les pertes de substances cutanées.

20 Pour le traitement de telles lésions, on a déjà proposé un grand nombre de pansements qui ont pour première fonction de protéger la lésion du milieu extérieur et qui peuvent avoir comme seconde fonction d'améliorer le processus de cicatrisation.

Le demandeur a relevé parmi les pansements connus celui qui est
25 décrit dans le document EP.O.199.531 qui comporte un textile non-tissé constitué de fibres de chitine et d'un liant fibreux , chaque fibre de chitine possédant un titrage inférieur à 1 denier et une résistance dynamométrique non inférieure à 2g/denier.

Dans le document EP.O.171.254, il est également question d'un
30 pansement pour plaie sous forme d'un non-tissé ou d'une feuille fibreuse que l'on a préparé avec des fibres de chitine coupées ou continues. Un tel

non-tissé a de préférence une épaisseur qui se situe dans la gamme de 0,05 à 1mm.

La chitine est un polymère naturel dont les propriétés de biocomptabilité , de biodégradabilité et bioactivité ont conduit à une utilisation importante dans le domaine médical. La chitine est un polymère de D-glucosamine N acétylée que l'on trouve à l'état natif dans un nombre important d'espèces animales et végétales, par exemple dans la structure des exosquelettes des arthropodes, notamment des crustacés.

On utilise également le chitosane qui est une chitine totalement ou en grande partie désacétylée. Par exemple dans le document EP.O296.O73, il est décrit un biomatériau à base d'un mélange de collagène , de chitosane et de glycosaminoglycane ; il s'agit dans ce cas d'un chitosane acétylé avec un degré d'acétylation compris entre environ 10 et 40%.

Cependant, selon le demandeur , les pansements déjà connus à base de chitine ou éventuellement de chitosane ne donnent pas entièrement satisfaction, notamment lorsqu'il s'agit de les appliquer sur des lésions du type plaies chroniques et particulièrement des escarres.

Le but que s'est fixé le demandeur est de proposer un pansement qui non seulement protège la lésion et favorise la cicatrisation mais également accélère le processus de reconstruction cellulaire du derme et la reformation de l'épiderme jusqu'à l'épithélialisation, tout en limitant les risques d'hyper-bourgeonnement.

Ce but est parfaitement atteint par le pansement de l'invention. De manière connue il s'agit d'un pansement pour la protection et la cicatrisation de lésions du type plaies chroniques, notamment d'escarres. De manière caractéristique ce pansement est constitué d'un gel de chitine ou de chitosane acétylé avec un degré d'acétylation d'au moins 60%.

Contrairement aux pansements présentés dans les documents EP.171.254 et EP.199.531, selon l'invention , la chitine se présente sous la forme d'un gel. C'est cette forme qui , selon le demandeur , permet

d'atteindre les résultats souhaités.

On sait qu'un gel est un mélange d'une matière colloïdale et d'un liquide. Dans le cas d'espèce il s'agit de la chitine ou du chitosane acétylé avec un degré d'acétylation d'au moins 60%, avec l'eau comme liquide.

- 5 Dans le gel, la chitine et le chitosane se présentent sous la forme d'un réseau tridimensionnel dont la structure est fonction notamment des conditions opératoires lors de la formation du gel.

- 10 Par ailleurs le gel de chitine ou chitosane est incolore, transparent et sensiblement rigide, tout en conservant une certaine faculté de déformation, en fonction de son épaisseur. De plus le gel de chitine ou chitosane présente une bonne perméabilité à l'air.

- 15 Ainsi lorsque le pansement selon l'invention est appliqué sur la lésion, il se produit un développement cellulaire qui pénètre dans le gel proprement dit, dans les emplacements laissés libres par le réseau tridimensionnel de chitine ou de chitosane. Ce développement cellulaire est favorisé d'une part par la teneur en eau très élevée contenue dans le gel et d'autre part par les échanges gazeux rendus possibles grâce à la perméabilité du gel. La structure tridimensionnelle du réseau de chitine ou de chitosane est telle que le développement cellulaire trouve dans ce
- 20 réseau un support stimulant la croissance des cellules.

Pour obtenir un résultat ainsi amélioré, il est souhaitable que la proportion de chitine ou de chitosane en poids par rapport au gel soit comprise entre 0,5 et 3,5%.

- 25 En-dessous de 0,5%, il serait très difficile de former un gel. Au-dessus de 3,5%, la densité du réseau tridimensionnel serait telle que le développement cellulaire aurait du mal à pénétrer dans les mailles de ce réseau.

- Avantageusement cette proportion est comprise entre 2 et 3%, de manière à ce que les cellules, lors de leur développement, puissent
- 30 réellement s'intégrer dans le réseau tridimensionnel.

Une particularité tout-à-fait avantageuse du pansement de

l'invention est que non seulement le gel sert de support de croissance du développement cellulaire , lors de la reconstruction du derme et de la reformation de l'épiderme , mais de plus il est un facteur de stimulation de cette croissance. En effet , on s'aperçoit qu'il se produit dans les parties du

5 pansement en contact avec la lésion une dégradation progressive du réseau tridimensionnel par hydrolyse de la chitine ou du chitosane , grâce à la présence de systèmes hydrolytiques tels que le lysozyme. Les produits de dégradation par hydrolyse de la chitine ou du chitosane sont connus pour leurs propriétés bio-stimulantes.

10 Ainsi grâce à la présentation de la chitine et du chitosane sous forme de gel, il y a une très grande accessibilité aux systèmes hydrolytiques comme le lysozyme , dans un milieu particulièrement favorable à la dégradation par hydrolyse. Ceci stimulent la formation des produits biostimulants qui stimulent le développement cellulaire.

15 On constate donc une consommation progressive du pansement par bio-résorption du réseau tridimensionnel au fur et à mesure du développement cellulaire conduisant à la reconstruction du derme et reformant l'épiderme , jusqu'à épithélialisation complète.

- De préférence l'épaisseur du pansement est de l'ordre de 3 à 4mm.

20 Cette épaisseur confère au gel de chitine une certaine élasticité lui permettant d'épouser la forme de la lésion . De plus avec cette épaisseur, on peut atteindre une consommation quasi-intégrale du pansement lorsque la cicatrisation est complète.

C'est un autre objet de l'invention que de proposer un procédé spécialement conçu pour la préparation du pansement précité. Ce procédé consiste :

25

- à réaliser une solution hydro-alcoolique de chitosane, à raison d'environ 10g de chitosane par litre d'un milieu alcoolique contenant entre 10 et 65% d'alcool,

30 - à ajouter sous agitation à ladite solution de chitosane une solution de réacétylation consistant dans de l'anhydride acétique dans le même alcool

que celui qui est contenu dans la solution hydro-alcoolique,
- à verser la solution ainsi obtenue dans un moule ayant la forme souhaitée pour le pansement et à laisser reposer jusqu'à la prise en gel et l'élimination de l'excès de solvant,

5 - et à laver abondamment.

Avantageusement, pour obtenir le réseau tridimensionnel ayant les caractéristiques précitées aptes à favoriser le développement cellulaire, la solution hydro-alcoolique de chitosane est une solution à parts sensiblement égales de propylène-glycol et d'eau et la solution de réacétylation comprend
10 sensiblement 25% en poids d'anhydride acétique dans du propylène glycol.

Avantageusement le lavage est réalisé avec du sérum physiologique. Cette disposition particulière permet d'avoir au contact de la lésion un milieu plus équilibré.

La présente invention sera mieux comprise à la lecture de la
15 description qui va être faite d'un exemple de réalisation d'un pansement pour la protection et la cicatrisation de lésions du type plaies chroniques, notamment escarres, constitué d'un gel de chitine.

Le pansement de gel de chitine selon l'invention est réalisé dans les conditions opératoires suivantes.

20 La chitine est un polysaccharide constitué de poly (N-acétyl-D-glucosamine), qui contient un groupe amino-acétyle par motif. La chitine est extraite de la carapace de crustacés par des moyens mécaniques appropriés. Les copeaux de chitine native sont désacétylés pour obtenir le chitosane. Le chitosane est donc un composé partiellement ou fortement
25 désacétylé de la chitine ; c'est un polysaccharide comportant des motifs unitaires glucosamines et d'autres N-acétyl-glucosamines. Dans les conditions normales, c'est-à-dire avec un degré d'acétylation généralement inférieur à 40%, le chitosane est soluble en milieu aqueux acide.

Dans un premier temps on réalise une solution hydro-alcoolique de
30 chitosane, en dissolvant 10g de chitosane dans un litre d'un milieu hydro-alcoolique contenant entre 10 et 65% d'un alcool, de type aliphatique ou

aromatique, mono ou pluri hydroxylé, ramifié ou non, en présence de 5g d'acide acétique glacial.

De préférence le milieu hydro-alcoolique est une solution à parts sensiblement égales de propylène glycol et d'eau.

- 5 La solution hydro-alcoolique de chitosane est laissée au repos un temps suffisant à son dégazage naturel, par exemple de 10 à 15 heures, puis filtrée à 0,2micro-mètres.

- Dans une seconde étape, on réalise la réacétylation du chitosane. Pour cela on prépare une solution de réacétylation à partir de 25g
10 d'anhydride acétique dans 100g d'alcool, plus particulièrement l'alcool qui a servi à réaliser la solution hydro-alcoolique de chitosane. De préférence il s'agit du propylène glycol.

- La solution de réacétylation est ajoutée sous agitation à la solution hydro-alcoolique de chitosane. La solution ainsi obtenue est versée dans
15 un moule qui a la forme souhaitée pour le pansement, puis laissée au repos.

Dans un exemple de réalisation, le moule avait une forme circulaire d'un diamètre de 9cm et d'une hauteur de 1cm.

- ~~Lorsque la température ambiante est de l'ordre de 20°C, la~~
20 gélification intervient en 5mn, pour donner un gel qui peut évoluer durant les quelques premières heures, en perdant une partie de son volume, par contraction et expulsion partielle du solvant.

- Dans un dernier temps, le gel ainsi formé est lavé abondamment par lessivage à l'eau courante pour éliminer les traces de solvant, les
25 réactifs et produits secondaires de réaction.

- Dans l'exemple précité, 40gr de solution ont été versés dans chaque moule. A l'issue de la gélification, de la rétraction du gel et de son lavage, le pansement selon l'invention se présentait sous la forme d'un disque ayant pour diamètre 6,5cm et une épaisseur de 3 à 4mm. La masse
30 du pansement était de 12g. Ce pansement est appliqué sur une lésion du type plaie chronique, éventuellement après découpage approprié de

manière à ce qu'il épouse parfaitement les bords de la lésion. Plus précisément cette application intervient après une première phase de détersion de la plaie de manière à ce que celle-ci soit parfaitement propre. Le pansement de l'invention n'est pas appliqué pendant cette première
5 phase car elle nécessite une action mécanique quotidienne pour éliminer les débris et corps étrangers présents dans la plaie. Il est appliqué soit dans la phase de bourgeonnement soit dans la phase d'épithélialisation.

Après l'application du pansement en gel de chitine selon l'invention, il n'a plus été nécessaire de renouveler le pansement tous les jours mais
10 seulement de manière espacée voire sans qu'il soit besoin de le renouveler. Le maintien en place du gel de chitine était assuré par une compresse appliquée par dessus le gel de chitine, ladite compresse étant elle-même fixée par tout moyen habituel.

On a pu constater une reconstruction progressive du derme et une
15 reformation de l'épiderme allant jusqu'à l'épithélialisation, c'est-à-dire une cicatrisation parfaite sans hyper-bourgeonnement. Par comparaison avec les traitements classiques, il a été remarqué une accélération du processus de cicatrisation du fait de l'utilisation du pansement en gel de chitine.

Ce comportement amélioré s'explique par le rôle de tuteur pour le
20 développement cellulaire qui est rempli par la structure tridimensionnelle de la chitine dans le gel. Ce développement cellulaire contrôlé permet d'éviter les phénomènes d'hyper-bourgeonnement. De plus l'hydrolyse progressive de la chitine, par action des systèmes hydrolytiques génère des produits biostimulants pour développement cellulaire. Enfin la présence d'eau dans
25 le gel de chitine et la porosité de celui-ci créent un milieu tout-à-fait favorable au développement cellulaire.

En fin de traitement, il ne restait plus qu'une partie infime du pansement en gel de chitine, celui-ci ayant été résorbé au fur et à mesure du développement cellulaire. Ainsi un simple lavage permet d'éliminer tout
30 résidu éventuel du pansement selon l'invention.

Il est donné à titre d'exemples non exhaustifs des cas cliniques,

illustrant les résultats obtenus avec le pansement de l'invention.

Cas clinique N°1

Mr F, 22 ans, paraplégique, hospitalisé le jour J , présente une escarre sacrée de 3cm de diamètre et de 1cm de profondeur.

- 5 Depuis son entrée jusqu'au jour J + 127 , et malgré les différents traitements, l'escarre n'évolue pas . Celle-ci est atone, d'aspect blanchâtre au fond et sur les berges qui deviennent à peine rosées après nettoyage. Un premier traitement par pansement au gel de chitine a été administré pendant 4 jours, avec une évolution favorable , puis les traitements
- 10 habituels sont repris.

- L'escarre redevient atone et présente les mêmes mensurations. L'application de gel de chitine reprend le jour J + 170. La visite faite 5 jours après montre une escarre pratiquement fermée d'aspect rosé, sèche. En 5
- 15 jours l'évolution a été très favorable. Lors de la visite suivante, 8 jours après, l'escarre sacrée est totalement fermée, il subsiste une croûte sèche brunâtre, le reste de la cicatrice est rosé, l'épidermisation est définitive. Le traitement a été stoppé.

- Dans le présent exemple le pansement au gel de chitine a été appliqué au stade d'épithélialisation, avec un changement de pansements tous les 2
- 20 jours, pendant 12 jours pour une durée totale du traitement de 182 jours.

Cas clinique N°2

Mr B, paraplégique, hospitalisé dans le service de soins intensifs le jour J, présente une escarre talonnière droite de 1cm de profondeur, nécrosée, suintante, d'aspect sale, le pansement est souillé.

- 25 Après détersion et élimination des débris tissulaires et hématiques, différents pansements traditionnels sont appliqués.

Au jour J + 21, on constate que le pourtour de la plaie est alors décollé sur 1cm de profondeur. La nécrose a disparu. Au jour J + 26 on note le développement de bourgeons charnus.

- 30 Au jour J + 29, on commence le traitement de l'escarre talonnière droite avec un pansement au gel de chitine. Le gel est laissé sous pansement,

recouvert d'une compresse, pendant des périodes de 2 à 3 jours. A la visite du jour J + 56, la cicatrisation est en bonne voie, stade d'épithélialisation. Le jour J + 63 l'escarre talonnière droite est fermée et cicatrisée.

- 5 Dans le présent exemple, le pansement au gel de chitine a été appliqué aux stades de bourgeonnement et d'épithélialisation, avec un changement de pansements tous les 2 à 3 jours, pendant 35 jours pour une durée totale de traitement de 63 jours.

REVENDEICATIONS

1. Pansement pour la protection et la cicatrisation de lésions du type plaies chroniques , notamment d'escarres, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un gel de chitine ou de chitosane acétylé avec un degré d'acétylation d'au
5 moins 60%.
2. Pansement selon la revendication 1 caractérisé en ce que la proportion de chitine ou de chitosane en poids par rapport au gel est comprise entre 0,5 et 3,5%.
3. Pansement selon la revendication 2 caractérisé en ce que la proportion
10 est comprise entre 2 et 3%.
4. Pansement selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que son épaisseur est de l'ordre de 3 à 4mm.
5. Procédé pour la préparation du pansement selon la revendication 1 consistant
15 - à réaliser une solution hydro-alcoolique de chitosane , à raison d'environ 10g de chitosane par litre d'un milieu alcoolique contenant entre 10 et 65% d'alcool,
- à ajouter sous agitation à ladite solution de chitosane une solution de
réacétylation consistant dans de l'anhydride acétique dans le même alcool
20 que celui qui est contenu dans la solution hydro-alcoolique,
- à verser la solution ainsi obtenue dans un moule ayant la forme souhaitée pour le pansement et à laisser reposer jusqu'à la prise en gel et l'élimination de l'excès de solvant,
- et à laver abondamment.
- 25 6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que la solution hydro-alcoolique de chitosane est une solution à parts sensiblement égales de propylène-glycol et d'eau et la solution de réacétylation comprend sensiblement 25% en poids d'anhydride acétique dans du propylène glycol.
7. Procédé selon l'une des revendications 5 ou 6 caractérisé en ce que le
30 lavage est réalisé avec du sérum physiologique.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2736835

IN e. enregistrement
national

FA 515726

FR 9508830

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	EP-A-0 021 750 (KUREHA CHEMICAL IND CO LTD) 7 Janvier 1981 * page 2, ligne 21 - ligne 34; exemples * ---	1-7
Y	AGRIC. BIOL. CHEM., vol. 41, no. 9, 1977 pages 1755-1759, XP 000566369 SHIGEHIO HIRANO ET AL. 'N-ACYLCHITOSAN GEL PREPARATION OF PARTIALLY AND HETEROGENEOUSLY N-ACYLATED CHITOSANS' * le document en entier * ---	1-7
Y	EP-A-0 200 574 (KATAKURA CHIKKARIN CO LTD ;KOKEN KK (JP)) 5 Novembre 1986 * page 6, ligne 21 - ligne 26 * * page 7, ligne 1 - ligne 6; revendications * ---	1-7
A	EP-A-0 486 294 (IOLAB CORP) 20 Mai 1992 * page 3, ligne 55 - ligne 58 * * page 4, ligne 14 - ligne 20 * ---	1-7
A	EP-A-0 477 979 (SUNFIBRE CO LTD ;UNIV TOTTORI (JP)) 1 Avril 1992 * page 4, ligne 38 - ligne 54; revendications * ---	1-7
A	WO-A-94 05778 (SANDOZ AG ;SANDOZ LTD (CH); BRODEL BRUNO MAURICE LEON (FR); DEBEIR) 17 Mars 1994 * page 7, ligne 6 - ligne 13 * * page 8, ligne 12 - ligne 15; exemple 7 * ---	1-7
A	US-A-4 659 700 (JACKSON DAVID S) 21 Avril 1987 * revendications * ---	1-7
-/-		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
21 Mars 1996		ESPINOSA, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 150 02 02 (P06C13)

